

Zaburzenia gałkoruchowe w stwardnieniu rozsianym

Sashank Prasad, MD,^a Steven L. Galetta, MD^b

^aDivision of Neuro-Ophthalmology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone

^bDivision of Neuro-Ophthalmology, Department of Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, Filadelfia, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Sashank Prasad, MD
Division of Neuro-Ophthalmology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA
e-mail: Sashank.prasad@uphs.upenn.edu

Neurol Clin 28 (2010) 641-655

Neurologia po Dyplomie 2010; 6 (2): 19-30

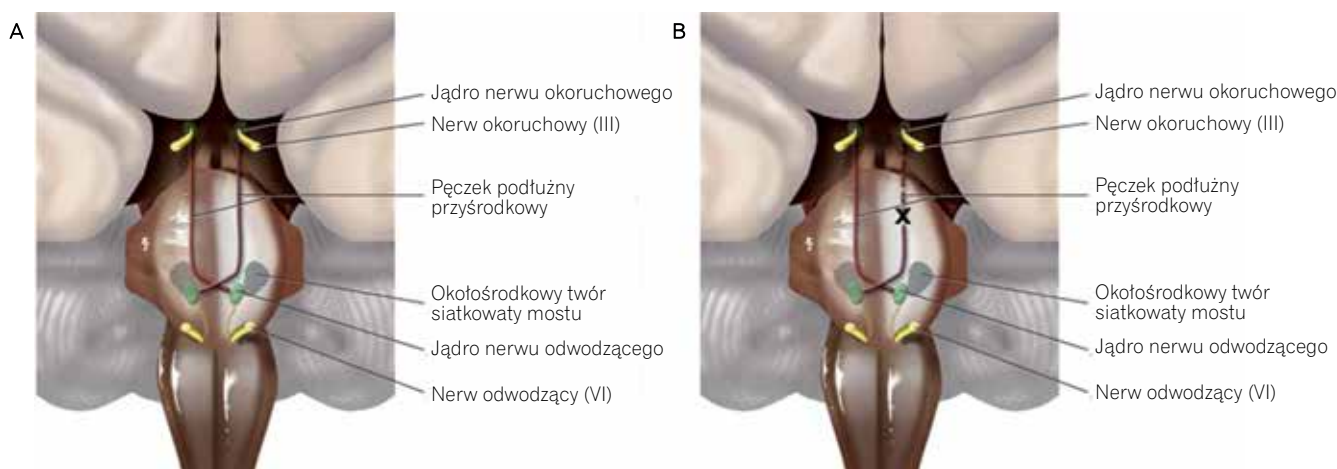
SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, zaburzenia gałkoruchowe, neuroanatomia, neuroobrazowanie

Stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą zapalną, obejmującą mielinę ośrodkowego układu nerwowego i odpowiadającą za wiele różnych objawów neurologicznych. Jednym z nich są zaburzenia ruchomości gałek ocznych, które mogą pojawiać się zarówno w początkowym okresie, jak i podczas trwania procesu chorobowego.¹ Zaburzenia ruchów gałek ocznych w stwardnieniu rozsianym często korelują ze stopniem niesprawności wynikającym z choroby.² W niniejszym opracowaniu autorzy omawiają zaburzenia ruchów wodzenia i skojarzonego spojrzenia, a także ustawienia gałek ocznych u chorych ze stwardnieniem rozsianym, ze szczególnym uwzględnieniem podłoża anatomicznego objawów i odchyień w badaniu neurologicznym.

Nowoczesne metody obrazowania zrewolucjonizowały możliwości diagnostyki SM w najwcześniejszych etapach choroby oraz monitorowania subklinicznego bezobjawowego postępu choroby. Mimo że MR stał się nieodzownym narzędziem w diagnostyce stwardnienia rozsianego, nie posiada stuprocentowej czułości w wykrywaniu zmian. Dlatego nie powinien zastępować dokładnego badania neurologicznego. Na przykład wyraźne objawy kliniczne mogą być następstwem niewielkich zmian zlokalizowanych w pniu mózgu niewykrywalnych w MR. Brak zależności między objawami klinicznymi a wynikami badań obrazowych podkreśla rolę dokładnej oceny kliniczno-anatomicznej w poszukiwaniu miejsca uszkodzenia. Szczegółowa analiza nawet niewielkich zaburzeń widzenia może mieć wpływ na dalszą diagnostykę i leczenie chorego ze stwardnieniem rozsianym.

Porażenie międzyjądrowe

W porażeniu międzyjądrowym (internuclear ophthalmoplegia, INO) dochodzi do zaburzenia szybkich skoordynowanych poziomych ruchów sakadowych przez powolny lub ograniczony ruch przywodzenia.³⁻⁶ Skojarzony ruch przywodzenia w kierunku poziomym jest możliwy dzięki interneuronom w jądrach nerwów odwodzących. Włókna te ulegają skrzyżowaniu i wchodzą w skład przeciwstronnego pęczka podłużnego przyśrodkowego (medial longitudinal fasciculus, MLF) przebiegają od mostu do podjądra dla mięśnia prostego przyśrodkowego, znajdującego się w kompleksie zawiadującym ruchami gałek ocznych położonym w śródmózgowiu (ryc. 1). Pęczek podłużny przyśrodkowy jest silnie zmielinizowany, co umożliwia szybkie przekazywanie bodźców i synchronizację jednoczesnego ruchu przywodzenia w jednym oku i odwodzenia w drugim.⁷ Nawet nieznaczne zwolnienie szybkości przewodzenia bodźców w pęczku podłużnym przyśrodkowym powoduje objawy wynikające z upośledzenia tej synchronizacji, manifestujące się zaburzeniami sakadowymi ruchu gałek ocznych w poziomie. W odróżnieniu od innych włókien zmielinizowanych, których uszkodzenie może nie powodować istotnych objawów klinicznych, układ koordynujący ruchy w płaszczyźnie poziomej jest niezwykle wrażliwy na zaburzenia szyb-



RYCINA 1. (A) Struktury pnia mózgu odpowiedzialne za ruchy gałek ocznych w poziomie. Za ruch odwodzenia oka po tej samej stronie odpowiada nerw odwodzący. Za jednoczesny ruch przywodzenia oka po stronie przeciwnej odpowiada nerw okoruchowy za pośrednictwem pęczka podłużnego przyśrodkowego. **(B)** Porażenie międzylądrowe po lewej, spowodowane uszkodzeniem lewego pęczka podłużnego przyśrodkowego, objawia się ograniczeniem przywodzenia w oku lewym podczas patrzenia w prawo. (Dzięki uprzejmości Paula Schiffmachera).

kości przewodzenia, co sprawia, że porażenie międzylądrowe należy do częstych manifestacji klinicznych SM.

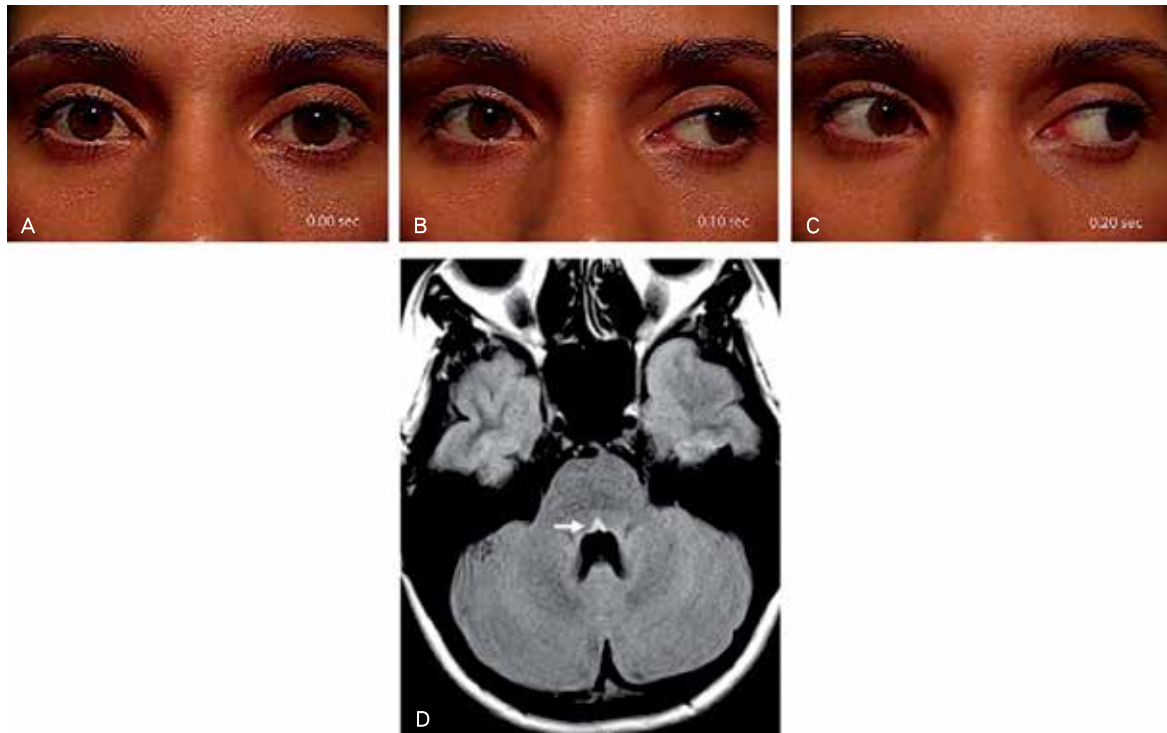
Zaburzenia przywodzenia w porażeniu międzylądrowym mogą objawiać się spowolnieniem ruchu w płaszczyźnie poziomej (spowolnienie przywodzenia, towarzyszące maksymalnemu ruchowi oka) lub jako niepełne przywiedzenie, co manifestuje się zezem rozbieżnym (ryc. 2). W warunkach prawidłowych szybki ruch sakadowy w płaszczyźnie poziomej jest wyzwalany przez wyładowania o charakterze pulsacyjnym pochodzące z okołosrodkowego tworu siatkowatego mostu (paramedian pontine reticular formation, PPRF) (ryc. 1). Ruch odśrodkowy następujący po sakadzie ma charakter skokowy i jest generowany przez impulsy z jądra przedsiolkowego przyśrodkowego i jądra poprzedzającego podjęzykowego. Skokowy charakter ruchu jest pochodną informacji o jego prędkości, otrzymywaną dzięki integralności neuronalnej. Umożliwia to, poprzez przewyższenie napięcia elastycznych tkanek oczodołu, spojrzenie w określonym kierunku. Demielinizacja pęczka podłużnego przyśrodkowego może mieć znacznie większy wpływ na wyładowania o wysokich częstotliwościach, niezbędne do wytworzenia szybkich impulsów sakadowych. Prawidłowe bywa zazwyczaj generowanie impulsów o niskich częstotliwościach koniecznych do zapewnienia funkcji skokowej, odpowiadającej za zakres ruchów przywodzenia.³ Pełne ruchy przywodzenia mogą być jednak zachowane dzięki istnieniu dróg innych niż MLF, odpowiedzialnych za ich wykonywanie.⁸

Oprócz upośledzonego ruchu przywodzenia prawidłową funkcję mięśnia prostego przyśrodkowego w porażeniu międzylądrowym można wykazać przy badaniu konwergencji (ryc. 3). Ruch zbieżny generowany jest przez oddzielne bodźce dochodzące do podjądra dla mięśnia przyśrodkowego prostego, odmienne od przewodzonych przez pęczek po-

dłużny przyśrodkowy. Rozróżnienie między ograniczeniem przywodzenia podczas ruchu sakadowego w poziomie a zachowanym przywodzeniem podczas ruchu zbieżnego wskazuje na ponadjądrowe zaburzenia przywodzenia w przebiegu porażenia międzylądrowego, z zaoszczędzeniem jądrowych i wewnątrzjądrowych składników tego ruchu. W niektórych przypadkach jednak, przy zajęciu części przedniej MLF, dochodzi także do uszkodzenia w obrębie podjądra dla mięśnia przyśrodkowego prostego. Objawia się to upośledzeniem konwergencji towarzyszącym ograniczeniu przywodzenia przy ruchu sakadowym w płaszczyźnie horyzontalnej. Taka konstelacja objawów, określana jako porażenie międzylądrowe przednie lub zespół Cogana, może być przyczyną trudności w różnicowaniu INO z częściowym porażeniem nerwu III.⁹

U chorych z jednostronnym porażeniem międzylądrowym zazwyczaj nie stwierdza się wyraźnego zezu rozbieżnego przy patrzeniu na wprost, prawdopodobnie ze względu na zachowaną konwergencję. Natomiast przy obustronnym uszkodzeniu pęczka podłużnego przyśrodkowego często występuje zez rozbieżny (ryc. 3). Określa się to mianem zespołu WEBINO (wall-eyed bilateral INO – obustronne porażenie międzylądrowe z zezem).

Uszkodzenie w przebiegu porażenia międzylądrowego może powodować wiele objawów wzrokowych, takich jak nieostre widzenie, двоjenie, utrata widzenia stereoskopowego oraz astenopia (uczucie zmęczenia oczu).¹⁰ W prawidłowych warunkach nieostre widzenie przy szybkich ruchach gałek ocznych (związane z szybkim przesuwaniem się bodźców docierających do siatkówki) jest eliminowane przez działanie hamujące kory czuciowej. W porażeniu międzylądrowym może pojawić się nieostre widzenie, wynikające z niedostatecznego zahamowania bodźców wywołanych



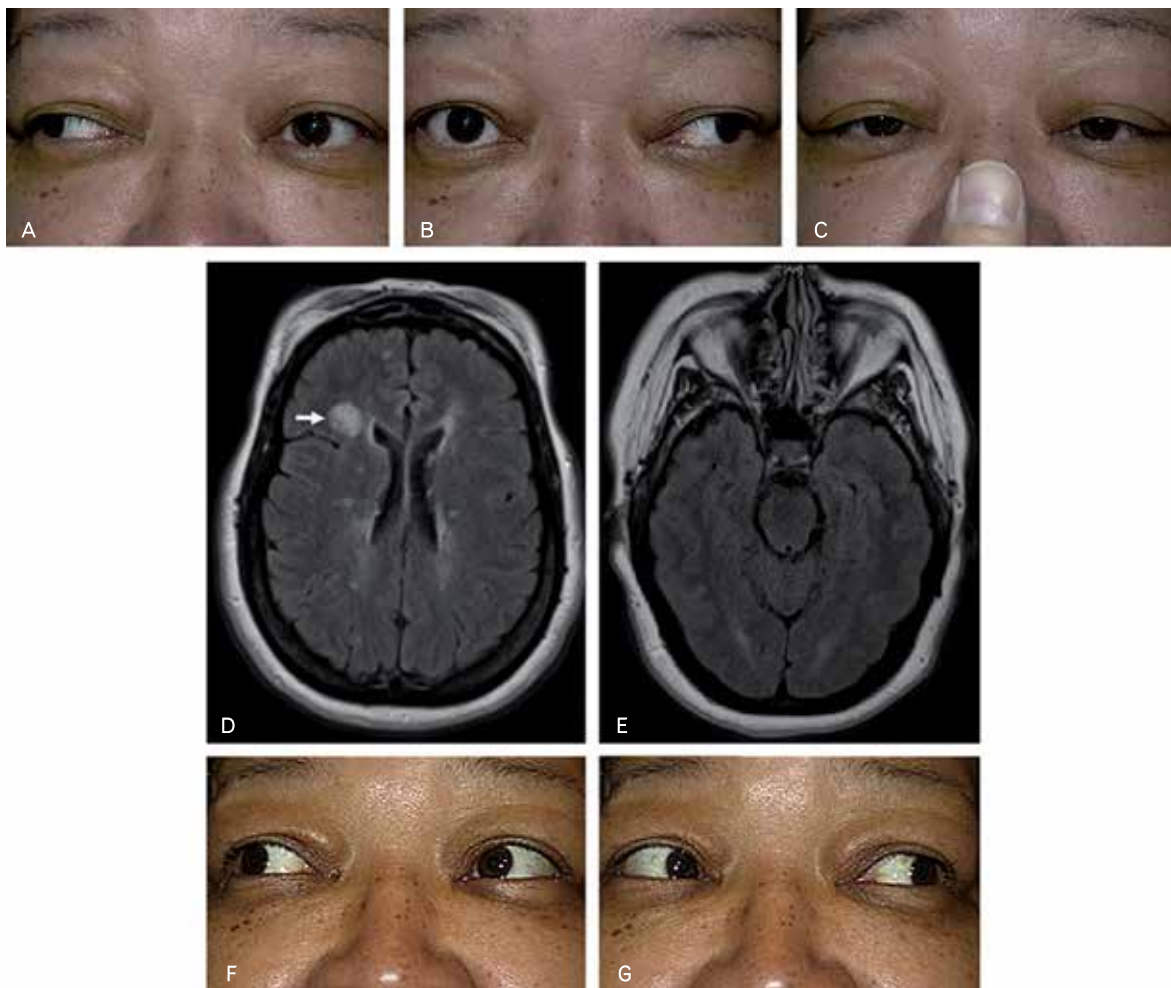
RYCINA 2. Opóźniony ruch przywodzenia w porażeniu międzyjądrowym. U 27-letniej kobiety wystąpiło podwójne widzenie przy patrzeniu na boki i oscylopsje. W badaniu neurologicznym stwierdzono obustronne porażenie międzyjądrowe, bardziej nasilone przy patrzeniu w prawo. **(A)** Pozycja wyjściowa (0,0 s), **(B)** opóźnienie ruchu przywodzenia oka prawego podczas szybkiego ruchu sakadycznego w lewo (0,10 s), **(C)** prawie całkowite przywiedzenie oka prawego pod koniec sakady (0,20 s). **(D)** MR w opcji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej na poziomie mostu uwidacznia zmiany hiperintensywne w pęczkach podłużnych przyśrodkowych obustronnie (strzałka).

przez wolne ruchy gałek ocznych.³ Objawy wzrokowe są zazwyczaj proporcjonalne do stopnia nasilenia porażenia międzyjądrowego. Chorzy z łagodnym INO mogą nie mieć objawów klinicznych. Ponieważ u chorych ze stwardnieniem rozsianym często współistnieje zmęczenie związane z wysiłkiem oraz objaw Uhthoffa (pojawianie się bądź narastanie objawów klinicznych przy podwyższonej temperaturze ciała), objawy INO mogą mieć różne nasilenie w ciągu doby.

U wielu chorych z porażeniem międzyjądrowym obserwuje się prawidłowe ruchy gałek ocznych oraz zachowane reakcje optokinetyczne i przedsionkowo-oczne.¹¹ Wynika to albo z ich kontroli przez sygnały neuronalne o niskiej częstotliwości, których przewodzenie zostaje zaoszczędzone mimo zmian demielinizacyjnych w MLF, albo ich przekazywania przez alternatywne połączenia między jądrami nerwów okoruchowych i odwodzących.

Porażenie międzyjądrowe często przebiega z rozkojarzonym oczopląsem poziomym, silniej wyrażonym w odwodzonym oku (ryc. 4). Wolna faza oczopląsu skierowana jest w stronę przeciwną do kierunku spojrzenia, natomiast szybkie ruchy sakadowe w stronę patrzenia. Oczopląs charakteryzuje się swoistą wolną fazą zmieniającą się wykładniczo wraz z czasem jej trwania.³ Przy większym wysiłku amplituda częstotliwości oczopląsu może ulegać zwiększeniu.³

Za występowanie oczopląsu podczas odwodzenia w porażeniu międzyjądrowym odpowiedzialne mogą być liczne mechanizmy, a próby ich wyjaśnienia nie wykluczają się wzajemnie. Jednym z wyjaśnień jest istnienie ośrodkowej odpowiedzi adaptacyjnej mającej na celu zmniejszenie nieostrego widzenia. Przy próbie przywodzenia nasila się ruch sakadowy i pojawia się oczopląs (dotyczący obu oczu, co wynika z prawa Heringa podwójnego unerwienia).^{3,12} Mimo że reakcja adaptacyjna może poprawić przywodzenie w oku porażonym, może zaburzać odwodzenie w oku nieuszkodzonym w dwojaki sposób. Po pierwsze, nasilenie ruchu wyzwała sakady o charakterze hipermetrycznym. Po drugie, niedostosowany ruch skokowy prowadzi do wystąpienia powolnego ruchu po sakadzie, zmniejszającego się w sposób wykładniczy. Zgodnie z powyższym należy oczekiwać, że oczopląs odwodzeniowy w jednostronnym porażeniu międzyjądrowym będzie bardziej nasilony, jeżeli pacjent fiksuje oko porażone, co prowadzi do zwiększenia reakcji adaptacyjnej. Z drugiej strony, jeżeli pacjent fiksuje oko zdrowe, oczopląs odwodzeniowy może nie wystąpić.³ Opierając się na tym założeniu, Zee i wsp.¹³ wykazali, że u niektórych (lecz nie u wszystkich) pacjentów z porażeniem międzyjądrowym krótkotrwałe (1-5 dni) zasłanianie oka porażonego może zmniejszać oczopląs odwodzeniowy, natomiast zasłanianie oka zdrowego może go



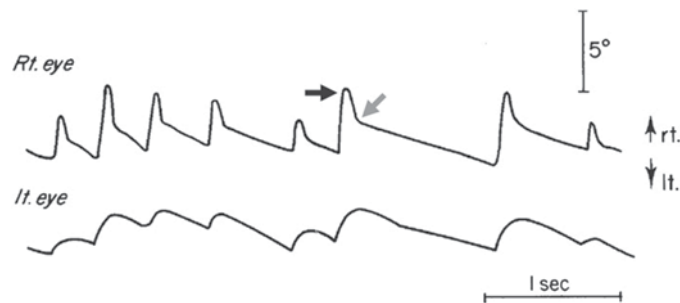
RYCINA 3. Obustronne porażenie międzyjądrowe. 47-letnia kobieta z двоjeniem przy patrzeniu na boki. W badaniu neurologicznym stwierdzono zez rozbieżny o dużym kącie oraz obustronne porażenie międzyjądrowe. (A) Ograniczenie przywodzenia lewego oka przy patrzeniu w prawo. (B) Ograniczenie przywodzenia prawego oka przy patrzeniu w lewo. (C) Zachowany ruch zbieżny oczu. (D) MR w opcji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej uwidoczniło liczne zmiany hiperintensywne w istocie białej (przykład, strzałka). (E) Nie stwierdzono jednak zmian w okolicy pęczków podłużnych przyśrodkowych w móście lub śródmózgowiu. (F) Ustąpienie objawów porażenia międzyjądrowego po 2 miesiącach. Poprawa w zakresie przywodzenia prawego oka. (G) Prawidłowy ruch gałek ocznych przy patrzeniu w lewo.

nasilać. Z drugiej strony, czasowe przesłanianie jednego oka (lub poziome ruchy sakadowe w całkowitej ciemności) nie łagodzi oczopląsu odwodzeniowego, co sugeruje, że oczopląs jest generowany nie tylko poprzez natychmiastowe sygnały o nieprawidłowej docelowej pozycji, lecz również przez powolne długo trwające mechanizmy adaptacyjne.³

Ośrodkowy mechanizm adaptacyjny nie wyjaśnia jednak w pełni występowania oczopląsu odwodzeniowego, ponieważ nie u wszystkich chorych obserwowano opisane zmiany podczas zasłaniania oka.¹³ Inna hipoteza sugeruje przerwanie włókien hamujących znajdujących się w pęczku podłużnym przyśrodkowym, które ulegają skrzyżowaniu w śródmózgowiu, docierając do antagonistycznego mięśnia przyśrodkowego prostego w oku przeciwnym.¹⁴ Według tej hipotezy upośledzenie hamowania w motoneuronach mięs-

nia prostego przyśrodkowego prowadzi do hamowania skokowego odwodzenia w tym oku oraz powoduje występowanie powolnego ruchu powrotnego z pozycji odwidzenia. W konsekwencji dochodzi do pojawienia się sakad o charakterze korygującym, a powtarzające się cykle prowadzą do wystąpienia oczopląsu odwodzeniowego. Hipoteza ta jednak podkreśla bardziej rolę przywodzeniowych sakad hipometrycznych niż częściej obserwowanych hipermetrycznych.³

Jeszcze innym wyjaśnieniem oczopląsu odwodzeniowego w porażeniu międzyjądrowym jest hipoteza, że w zespole tym dochodzi do uszkodzenia dodatkowych struktur zlokalizowanych poza pęczkiem podłużnym przyśrodkowym. Ma to prowadzić do występowania asymetrycznych zaburzeń skojarzonego spojrzenia, objawiających się większym nasileniem w oku zdrowym. Według tej hipotezy jednak oczopląs odwo-



RYCINA 4. Rejestracja ruchów gałek ocznych u chorego z porażeniem międzyjądrowym po stronie lewej wykazuje oczopląs odwodzeniowy w oku prawym przy patrzeniu w prawo. Zwraca uwagę hipermetryczne odwodzenie (czarna strzałka) z następowym, opóźnionym w sposób wykładniczy powolnym powrotem do pierwotnej pozycji (szara strzałka). W oku lewym obserwuje się mniejszą amplitudę, oczopląs z fazą szybką w prawo, rozkojarzony, bez nadmiernych wychyleń. (Na podstawie: Baloh RW, Yee RD, Honrubia V. Internuclear ophthalmoplegia. I. Saccades and dissociated nystagmus. *Arch Neurol* 1978a; 35: 484-9, za zgodą. Copyright© 1978 American Medical Association. Wszystkie prawa zastrzeżone).

dzeniowy będzie prezentować się raczej jako fala o kształcie zębów piły (ze stałą szybkością komponentu wolnego zależnego bezpośrednio od upośledzenia mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie skojarzonego spojrzenia), niż ulegać wykładniczemu zmniejszeniu, jak to ma zazwyczaj miejsce.³

W ciężkim porażeniu międzyjądrowym w oku porażonym oprócz spowolnienia przywodzenia można zaobserwować także spowolnienie odwodzenia. Możliwe wyjaśnienie zmniejszenia prędkości odwodzenia stanowi fakt, że prawidłowy ruch odwodzenia zależy od właściwego hamowania antagonistycznego mięśnia prostego przyśrodkowego tego samego oka, co może być zaburzone w uszkodzeniu pęczka podłużnego przyśrodkowego.¹⁵ Innym wyjaśnieniem może być stwierdzenie u pacjentów z porażeniem międzyjądrowym i zwolnieniem szybkości odwodzenia uszkodzeń w obrębie mostu, nieograniczających się jedynie do pęczka podłużnego przyśrodkowego, lecz także zajmujących jądro nerwu odwodzącego, jego włókna i inne struktury.^{6,16}

Zaburzenia ruchów sakadowych w płaszczyźnie horyzontalnej nie są jedynym objawem uszkodzenia pęczka podłużnego przyśrodkowego. W jego skład wchodzi także włókna odpowiedzialne za ruchy gałek ocznych w płaszczyźnie pionowej (skojarzone spojrzenie, drogi przedsionkowe i otolityczne). Dlatego porażeniu międzyjądrowemu często towarzyszą zaburzenia ruchomości gałek ocznych w tej płaszczyźnie.^{11,17,18} Zaburzenia skojarzonego spojrzenia mogą ma-

nifestować się jako ruch schodkowy nakładający się na ruchy w płaszczyźnie poziomej. U chorych z obustronnym porażeniem międzyjądrowym mogą występować zaburzenia skojarzonego spojrzenia w płaszczyźnie pionowej, co objawia się oczopląsem zarówno w spoczynku, jak i podczas ruchu gałek ocznych. W przeciwieństwie do oczopląsu odwodzeniowego, cechującego się powolnym wykładniczym zmniejszaniem, oczopląs pionowy w porażeniu międzyjądrowym ma typowy charakter zębów piły i jest wywołany uszkodzeniem mechanizmów odpowiadających za skojarzone spojrzenie. Uszkodzenie dróg łagiewkowych w obrębie pęczka podłużnego przyśrodkowego może dodatkowo objawiać się nieprawidłowym skośnym ustawieniem gałek ocznych w płaszczyźnie pionowej lub dodatnim wynikiem ocznego testu przechyleniowego (ryc. 5).

Dokładna ocena ruchów gałek ocznych z zastosowaniem metod pomocniczych, takich jak pomiar w bezpośredniej podcierwieni (infrared oculography), pozwala rozpoznać i szczegółowo określić porażenie międzyjądrowe. Co więcej, metody te stanowią złoty standard w bezpośrednim diagnozowaniu tego typu zaburzeń.¹⁹ Stosując tę metodę, Frohman i wsp. stwierdzili, że ciężkie porażenie międzyjądrowe rozpoznawała większość lekarzy (niezależnie od doświadczenia), natomiast przypadki skąpoobjawowe często były przeoczone przez większość z nich, z wyjątkiem doświadczonych neurooftalmologów.



RYCINA 5. U 30-letniej kobiety ze stwardnieniem rozsianym wystąpiło podwójne widzenie przy patrzeniu we wszystkich kierunkach. W badaniu neurologicznym stwierdzono porażenie międzyjądrowe po stronie prawej (z zezem rozbieżnym najbardziej widocznym przy patrzeniu w lewo) oraz skośne ustawienie gałek ocznych (z towarzyszącym zezem skierowanym ku górze przy patrzeniu we wszystkich kierunkach). Za ten rodzaj zaburzeń odpowiada ognisko demielinizacji w prawym pęczku podłużnym przyśrodkowym.

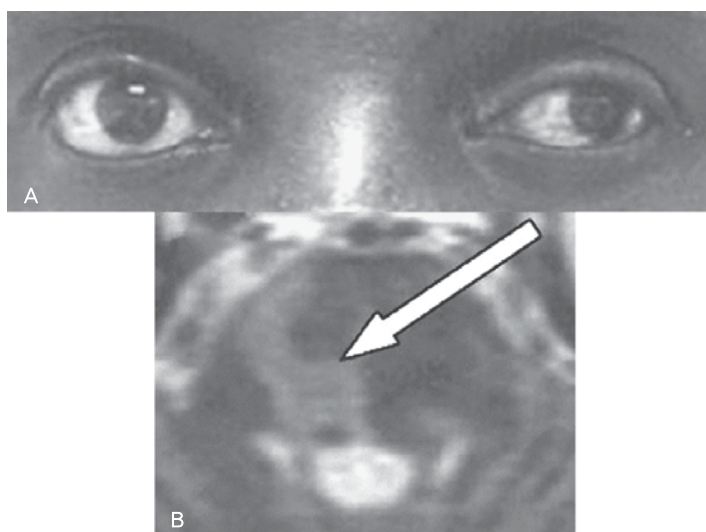
Do ilościowej oceny porażenia międzyjądrowego oceniano wiele parametrów dotyczących ruchów gałek ocznych, w tym pomiar VDI (versional dysconjugacy index), który porównuje szczytowe prędkości odwodzenia w jednym oku i przywodzenia w drugim.^{21,22} Metoda ta pozwala wyeliminować odchylenia w absolutnej prędkości sakad, wynikające ze zmienności osobniczej (spowodowanych np. zmęczeniem). Jest ona często uzupełniana przez analizę histogramu i ocenę noty standardowej (Z score), będącej metodą statystyczną pozwalającą precyzyjnie rozróżnić wyniki prawidłowe i nieprawidłowe.²² W metodzie VDI ocenia się raczej prędkość niż amplitudę końcową, ponieważ zakres amplitudy końcowej w porażeniu międzyjądrowym bywa na ogół prawidłowy. Z drugiej strony, amplituda pierwszego przejścia określa współczynnik pozycji oka w odwiedzeniu i przywidzeniu po zakończeniu przez oko odwodzone ruchu sakadowego.²³ Niedawno opublikowane badania zawierały także analizę metodą płaszczyzny fazowej, w której można opisać prędkość ruchu oka w zależności od jego pozycji, eliminując zmianę w czasie wynikającą na przykład z latencji początkowej.²⁴ Ilościowe oceny porażenia międzyjądrowego mogą stanowić użyteczną metodę uwzględniającą zmęczenie i objaw Uhthoffa, a także pozwalającą na obiektywną ocenę ewentualnego leczenia objawowego.²⁵

U chorych z porażeniem międzyjądrowym często stwierdza się zmiany w moście lub śródmózgowiu widoczne w obrazowaniu MR.²⁶ Frohman i wsp. zbadali 58 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i porażeniem międzyjądrowym. Wykazali, że czułość oznaczeń metodą gęstości protonów (proton density imaging), obrazowania w sekwencji T2 i FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) wynosi odpowiednio 100, 88 i 48%. Z tego badania nie wynika jednoznacz-

nie, jak nasilenie porażenia międzyjądrowego koreluje ze zmianami stwierdzanymi w MR. Wśród chorych z łagodnym INO odsetek prawidłowych wyników MR może być większy. Co więcej, ponieważ do tego badania nie włączono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym bez porażenia międzyjądrowego, dokładna swoistość stwierdzanych w MR zmian pozostaje nieustalona. W niektórych przypadkach nieprawidłowości stwierdzane w obrazowaniu MR mogą nie mieć odzwierciedlenia w obrazie klinicznym. Inną techniką MR stosowaną w diagnostyce porażenia międzyjądrowego jest obrazowanie tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging, DTI), w którym ograniczenie przestrzenne dyfuzji wody pozwala na ocenę integralności dróg istoty białej.²⁷ Fox i wsp. wykazali umiarkowaną zależność między nasileniem porażenia międzyjądrowego (ocenianego metodą VDI) a średnią dyfuzywnością w obrębie pęczka podłużnego przyśrodkowego, co pokazuje, że obrazowanie metodą DTI może służyć jako zastępczy wskaźnik integralności tkanek mózgu.

Porażenie mięśni gałkoruchowych pochodzenia jądrowego lub pęczkowego

Stwardnienie rozsiane może być przyczyną zeza nabytego w następstwie jądrowego lub pęczkowego uszkodzenia jednego z trzech nerwów gałkoruchowych.^{16,28,29} W porażeniu nerwu VI uszkodzenie pnia nerwu powoduje upośledzenie odwodzenia tożstronnego oka z zachowaniem przywodzenia w drugim oku (ryc. 6). Jednak uszkodzenie jądra nerwu VI objawia się



RYCINA 6. Zespół „jeden i pół” wywołany uszkodzeniem w prawej części mostu u chorego ze stwardnieniem rozsianym. **(A)** Oprócz całkowitego porażenia spojrzania w prawo (uszkodzenie jądra prawego nerwu odwodzącego) obserwuje się upośledzenie przywodzenia oka prawego przy spojrzeniu w lewo (zajęcie prawego pęczka podłużnego przyśrodkowego). Odwodzenie lewego oka jest jedynym zachowanym ruchem w poziomie. **(B)** Badanie MR w płaszczyźnie poprzecznej w czasie T2 zależnym uwidoczniono ognisko w prawej części mostu (strzałka). (Na podstawie: Frohman TC, Galetta S, Fox R, et al. Pearls & Oysters: The medial longitudinal fasciculus in ocular motor physiology. *Neural* 2008; 70: e57-67, za zgodą).

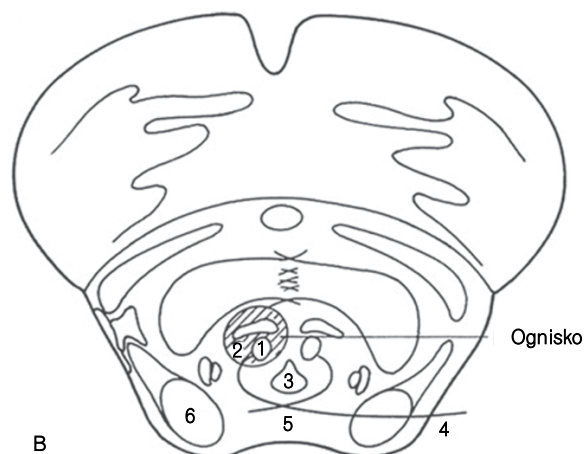
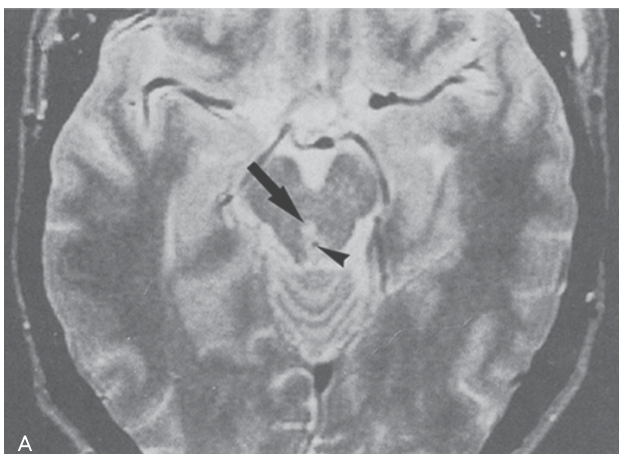
porażeniem spojrzenia w stronę uszkodzenia, co wynika z jednoczesnego upośledzenia odwodzenia w tożstronnym oku i przywodzenia w drugim. Rzadko uszkodzenie w obrębie mostu dotyczy jądra nerwu VI (lub mostowego okołosrodkowego tworzącego siatkowatego) i pęczka podłużnego przyśrodkowego po tej samej stronie. Następstwem takiego uszkodzenia jest jednocześnie porażenie spojrzenia po tej stronie oraz porażenie międzyjądrowe, określane jako zespół „jeden i pół”, a jedynym zaoszczędzonym ruchem w płaszczyźnie horyzontalnej jest odwodzenie przeciwstronnego oka przy patrzeniu w bok (ryc. 6).^{30,31}

W porażeniu nerwu III uszkodzenie w obrębie pnia może powodować częściowe upośledzenie spojrzenia do góry i do dołu, przywodzenia oka, a także unoszenia powieki w tożstronnym oku.³⁰ W rzadkich przypadkach uszkodzenia te mogą mieć charakter ściśle wybiórczy i objawiać się porażeniem pojedynczego mięśnia. Również niewielkie uszkodzenie pnia nerwu III może przypominać częściowe górne lub dolne jego porażenie (które znacznie częściej występuje przy uszkodzeniu w obrębie zatoki jamistej przedniej lub oczodołu).³² Jądrowe uszkodzenie nerwu III powoduje obustronne osłabienie mięśnia prostego górnego (łącznie z uszkodzeniem tożstronnym), ponieważ z podjądra dla mięśnia prostego górnego wychodzą włókna przechodzące na stronę przeciwną, które dołączają do przeciwstronnego jądra i wychodzącego z niego nerwu. Ponadto porażenie nerwu III wynikające z uszkodzenia jego jądra często powoduje obustronną ptozę, ponieważ nieparzyste jądro środkowe ogonowe zaopatrzuje oba mięśnie dźwigacze powiek.

Prawidłowe ustawienie powieki jest wynikiem impulsów docierających do mięśni dźwigaczy powiek. Motoneurony zaopatrzuje oba dźwigacze powiek pochodzą z nieparzystego jądra ogonowego środkowego (central caudate subnucleus, CCN) wchodzącego w skład ośrodków dla ruchów gałek ocznych.

Uszkodzenia tych włókien mogą objawiać się jednostronną ptozą, której towarzyszą inne objawy częściowego porażenia nerwu III. Rzadko może wystąpić izolowana jedno- lub obustronna ptoza.³³ Jądro ogonowe środkowe podlega kontroli położonych w pobliżu komórek grupy M, otrzymujących toniczne hamujące impulsy z jądra spoidła tylnego. Brak dopływu tych impulsów wskutek uszkodzenia w grzbietowej części śródmózgowia powoduje retrakcję powiek (objaw Colliera). Dzięki komórkom grupy M, otrzymującym impulsy z wzgórków górnych, dochodzi do integracji skurczu mięśni dźwigaczy powiek z mięśniami odpowiedzialnymi za ruch gałek ocznych w płaszczyźnie pionowej.³⁴ Wybiórcze uszkodzenie w tej okolicy może powodować nieprawidłowe, rozkojarzone ruchy powiek i gałki ocznej. Kurcz powiek (silne, mimowolne skurcze mięśnia okrężnego oka) może pojawić się w następstwie uszkodzenia pnia mózgu w przebiegu stwardnienia rozсіяnego. Jest on prawdopodobnie wynikiem nadwrażliwości odnerwionego jądra nerwu twarzowego lub odhamowania odruchów nerwu twarzowego.³⁵ Bolesny kurcz powiek, wywołany ruchem gałek ocznych, będący następstwem uszkodzenia mięśnia okrężnego oka, może także być objawem stwardnienia rozсіяnego, prawdopodobnie związanym z rozprzestrzenianiem się impulsów w synapsie. Badania MR u pacjentów z tego rodzaju objawami nie uwiarygodniły jednak odpowiadających im uszkodzeń.^{36,37}

Uszkodzenie nerwu IV w obrębie jądra lub proksymalnym odcinku pnia powoduje skośne ustawienie przeciwstronnego oka. Ze względu na oś działania mięśnia skośnego górnego porażenie nerwu IV jest najbardziej widoczne przy patrzeniu w stronę przeciwną do uszkodzenia oraz przy pochyleniu głowy w stronę uszkodzenia. Rzadko izolowane uszkodzenie może powodować porażenie międzyjądrowe i przeciwstronne porażenie nerwu IV, co wynika z anatomicznej bliskości pęczka podłużnego przyśrodkowego oraz jądra i pnia nerwu IV (ryc. 7).³⁸



RYCINA 7. 41-letni mężczyzna z jednoczesnym porażeniem międzyjądrowym po prawej i uszkodzeniem lewego nerwu bloczkowego. **(A)** Badanie MR w płaszczyźnie porzecznej w czasie T2 zależnym uwiarygodniło ognisko w brzusznej części śródmózgowia po stronie prawej (strzałka), w sąsiedztwie wodociągu Sylwiusza (grot). **(B)** Schemat przedstawiający lokalizację uszkodzenia i zajęte struktury, z uwzględnieniem jądra nerwu IV i włókien przed ich skrzyżowaniem (1) oraz prawego pęczka podłużnego przyśrodkowego (2). Inne ukazane struktury to: wodociąg Sylwiusza (3), nerw IV (4), skrzyżowanie włókien nerwu IV (5) i wzgórci dolne (6). (Na podstawie: Vanooteghem P, Deahene I, Van Zandycke M, et al. Combined trochlear nerve palsy and intranuclear ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 1992; 49: 108-9, za zgodą. Copyright© 1992 American Medical Association. Wszystkie prawa zastrzeżone).

Zbaczanie skośne gałek ocznych

Jak wspomniano powyżej, zdarza się, że zbaczanie skośne gałek ocznych towarzyszy porażeniu międzyjądrowemu, ponieważ pęczek podłużny przyśrodkowy zawiera drogi łagiewkowe utrzymujące położenie oka w osi pionowej oraz neurony wstawkowe łączące jądro nerwu odwodzącego z podjądrem dla mięśnia prostego przyśrodkowego (ryc. 5). Jednak w przypadkach wybiórczego uszkodzenia dróg łagiewkowych dochodzi jedynie do zbaczania skośnego gałek ocznych, bez objawów porażenia międzyjądrowego. Brak dostatecznej impulsacji z łagiewki prowadzi do nieprawidłowych ruchów gałek ocznych w pionie, z komponentem obrotowym, zwykle z towarzyszącym odchyleniem oczu w płaszczyźnie pionowej. Objawy te nie przypominają uszkodzenia zarówno nerwu III, jak i IV. W przypadku uszkodzenia na poziomie mostu tożsronna gałka oczna ustawiona jest niżej, natomiast przy uszkodzeniu w obrębie śródmózgowia – wyżej. Zazwyczaj stwierdza się względną incyklotorsję oka położonego wyżej (ponieważ jest ona większa niż ekscyklotorsja oka położonego niżej). Podczas przechyleniowej reakcji ocznej (ocular tilt reaction, OTR) skośnemu ustawieniu gałek ocznych towarzyszy także odchylenie głowy w kierunku od oka wyżej ustawionego. Oprócz podwójnego widzenia wielu pacjentów ze zbaczaniem skośnym gałek ocznych oraz przechyleniową reakcją oczną podaje także subiektywne uczucie drgania obrazu w osi pionowej.³⁹

Oczopląs

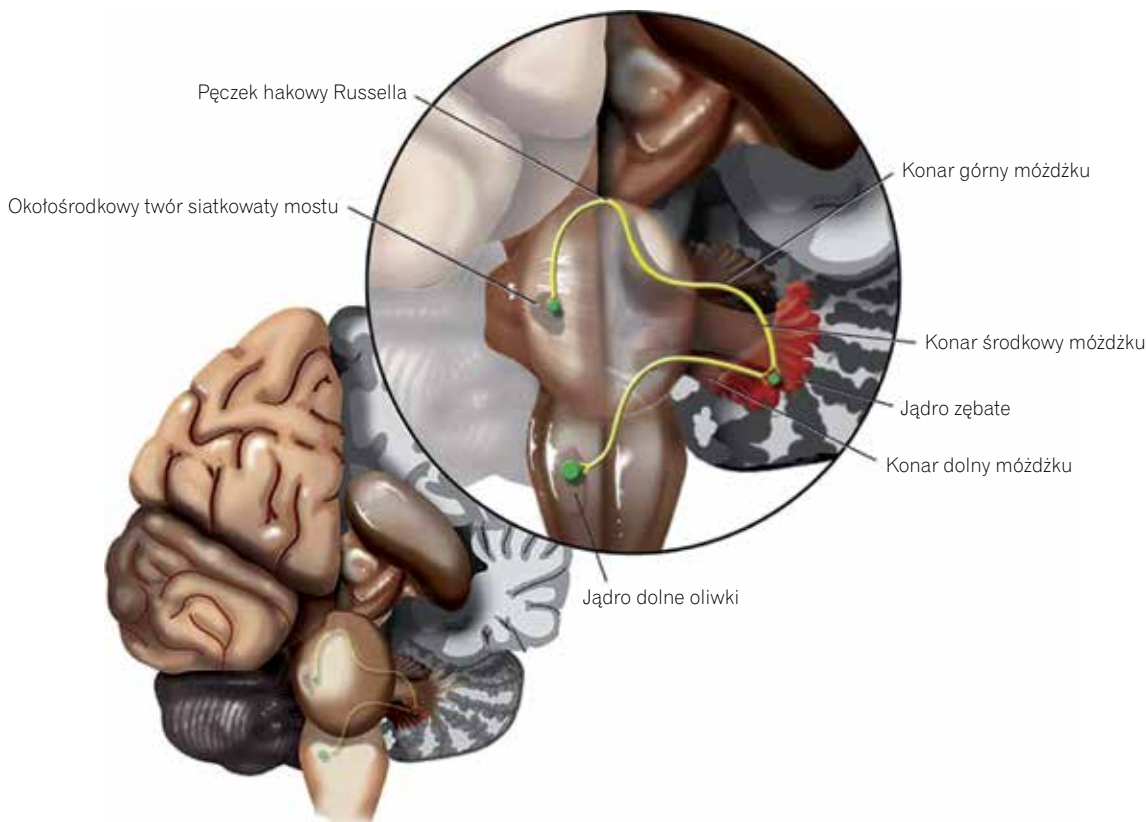
Utrzymanie spojrzenia w określonym kierunku zależy od integracji między neuronami odpowiedzialnymi za pozycję i szybkość ruchu gałek ocznych. Ośrodki odpowiedzialne za kierunek poziomy zlokalizowane są w rdzeniu przedłużonym (jądra przedsionkowe przyśrodkowe i jądro podjęzykowe poprzedzające), natomiast za pionowy – w śródmózgowiu (jądro śródmiaższowe Cajala).⁴⁰ Jądra przedsionkowe przyśrodkowe mogą ponadto wywierać wpływ na utrzymanie spojrzenia w płaszczyźnie pionowej przez połączenia przebiegające w pęczku podłużnym przyśrodkowym. Neurony integrujące mają połączenia z migdałkami mózdzku (kłaczek i kłaczek dodatkowy), od których zależy precyzyjna koordynacja szybkości ruchu gałek ocznych i ich położenia oraz utrzymanie prawidłowego spojrzenia.

Zakłócenie czynności neuronów integrujących prowadzi do zaburzeń w utrzymaniu spojrzenia i patologicznego oczopląsu. Jednym z częściej obserwowanych jest rytmiczny oczopląs wywołany spojrzeniem, w którym po powolnym ruchu powrotnym do pierwotnej pozycji następuje szybki ruch sakkadowy mający na celu skorygowanie prawidłowego kierunku spojrzenia. Bardziej nasilone zaburzenia spojrzenia prowadzą do wystąpienia w spoczynku oczopląsu z różną długością faz. Oczopląs pionowy ku dołowi wynika często z uszkodzenia mózdzku lub pogranicza rdzenia przedłużone-

go i rdzenia szyjnego, w następstwie którego dochodzi do przerwania dopływu informacji z kanału półkolistego tylnego. Objawia się on powolnym tonicznym ruchem ku górze z korygującą fazą szybką skierowaną do dołu. Natomiast oczopląs pionowy ku górze występuje o wiele rzadziej i jest następstwem uszkodzenia na pograniczu mostu i rdzenia przedłużonego lub mostu i śródmózgowia, odcinającego dopływ bodźców z kanału półkolistego przedniego. Oczopląsem z odbicia określa się oczopląs o różnej długości faz pojawiający się podczas powrotu ze skrajnego wychylenia do pozycji pierwotnej, z fazą szybką skierowaną w stronę przeciwną do kierunku spojrzenia. Nabyty okresowy oczopląs naprzemienny charakteryzuje się obecnością zmiennego punktu zerowego. Kierunek oczopląsu ulega zmianie co 90-120 sekund, z okresem spoczynku trwającym 5-10 sekund.^{41,42} Taki rodzaj oczopląsu może wynikać z uszkodzenia położonych w mózdzku ośrodków, które odpowiadają za utrzymanie szybkości ruchów gałek ocznych oraz odruch przedsionkowo-oczny (vestibulo-ocular reflex, VOR). Asymetryczny oczopląs wahadłowy o różnej szybkości faz, w którym dochodzi do incyklotorsji i uniesienia jednego oka z synchroniczną ekscyklotorsją i obniżeniem oka przeciwnego, może być następstwem uszkodzenia ośrodków skojarzonego spojrzenia w płaszczyźnie pionowej na poziomie śródmózgowia.^{43,44}

Innym częstym rodzajem oczopląsu jest oczopląs wahadłowy, będący wynikiem uszkodzenia połączeń między neuronami integrującymi pnia mózgu i ośrodków w migdałkach mózdzku, odpowiedzialnych za utrzymywanie spojrzenia.^{45,46} Demielinizacja i zwolnienie szybkości przewodzenia w obrębie tych połączeń, częste w stwardnieniu rozsianym, prowadzą do zaburzenia ich funkcjonowania i pojawienia się nieprawidłowych spontanicznych ruchów szybkich. Oczopląs może pojawić się kilka miesięcy po wystąpieniu uszkodzenia, co wskazuje na odnerwienie jako patofizjologiczne podłoże objawów. Jednoczesne pojawienie się oczopląsu wahadłowego i drżenia podniebienia wskazuje na uszkodzenie w obrębie trójkąta Guillaina-Mollareta (w skład którego wchodzi jądro zębate, konar mózdzku górny, jądro czerwienne, droga środkowa nakrywki, jądro dolne oliwki oraz wreszcie konar mózdzku dolny).^{47,48} W obrazowaniu MR często można zaobserwować przerost oliwki dolnej. Nabytemu rozkojarzonemu oczopląsowi wahadłowemu często może towarzyszyć jednooczne zaniewidzenie.⁴⁹

Są leki, które mogą być pomocne w tłumieniu oczopląsu i mogą mieć korzystne objawowe działanie u chorych ze stwardnieniem rozsianym.⁵⁰ Dość dobrą tolerancją i skutecznością u niektórych pacjentów cechują się klonazepam, baklofen, gabapentyna i memantyna.⁵¹ Oceniano także skuteczność pochodnych aminopirydyny w łagodzeniu objawów związanych ze stwardnieniem rozsianym⁵² i wydaje się, że leki te mogą być szczególnie pomocne w zmniejszaniu nasilenia oczopląsu. Uważa się, że wiele rodzajów oczopląsu może wynikać z mniejszego fizjologicznego wpływu hamującego włókien Purkiniego mózdzku na jądra układu przedsionkowego. Działanie aminopirydyny polega na blokowaniu kana-



RYCINA 8. Schematyczne przedstawienie dróg odpowiedzialnych za ruchy sakadyczne. Włókna wychodzące z jądra dolnego oliwki podążają do przeciwstronnego konara dolnego mózdzku i połączeń w jądrze zębatym. Następnie kierują się poprzecznie do przeciwstronnego konara górnego mózdzku wraz z włóknami pęczka hakowego Russella i docierają do tworu siatkowatego w przyśrodkowej części mostu. (Dzięki uprzejmości Paula Schiffmachera, ilustratora medycznego Thomas Jefferson University).

łów wapniowych, co przypuszczalnie wpływa korzystnie na potencjał czynnościowy w komórkach Purkiniego. Zarówno 4-aminopirydyna,⁵³ jak i 3,4-diaminopirydyna⁵⁴ okazały się skuteczne w kontrolowanych badaniach klinicznych, lecz ich stosowanie jest ograniczone ze względu na objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty i napady drgawkowe.

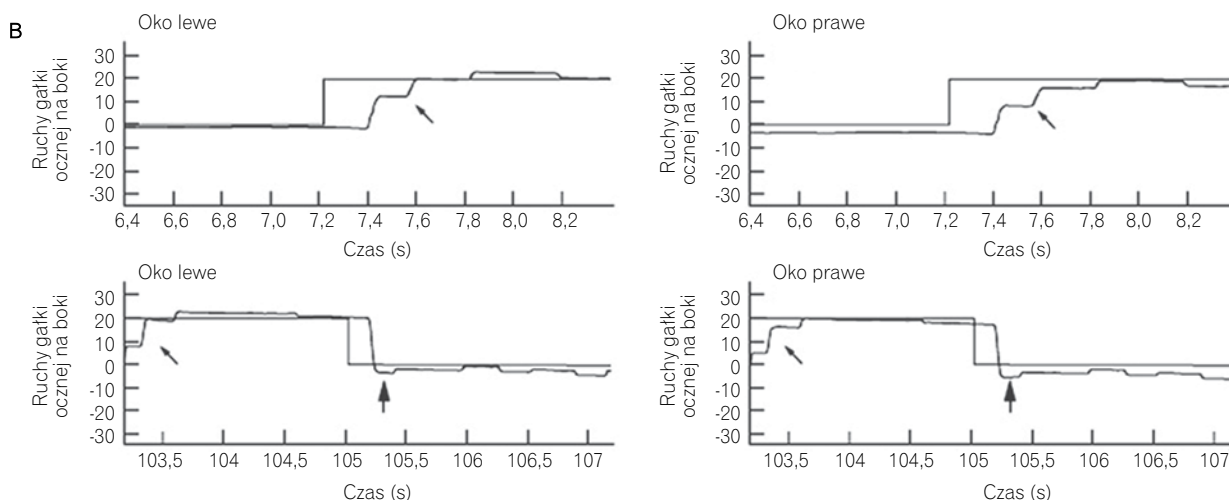
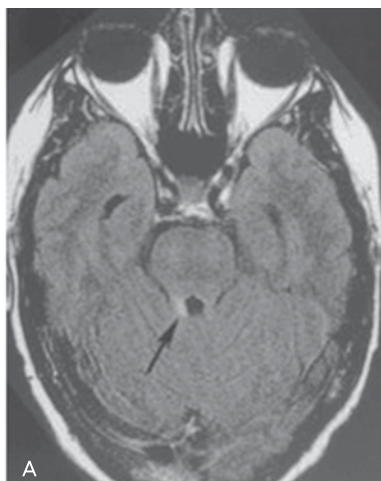
Precyzyjne ruchy sakadowe

Precyzyjność ruchów sakadowych jest kontrolowane przez jądra tylne wierzchu i część grzbietową robaka mózdzku, które odpowiadają za ich zakres. Dysfunkcja w obrębie tych struktur prowadzi do dysmetrii ruchów sakadowych. Sakady hipermetryczne są następstwem uszkodzenia jąder głębokich, natomiast sakady hipometryczne wynikają z uszkodzenia robaka mózdzku. Co więcej, sakady dysmetryczne przy patrzeniu w jednym kierunku mogą pojawić się przy uszkodzeniu jednostronnym.⁵⁵ Na przykład uszkodzenie w obrębie konara dolnego mózdzku (dotyczące włókien dośrodkowych) może spowodować wystąpienie przeciwstronnych sakad hipometrycznych, których pojawienie się wynika

ze zmniejszonej stymulacji tożstronnego jądra wierzchu i w konsekwencji zmniejszonej stymulacji przeciwstronnego okołosrodkowego tworu siatkowatego mostu (ryc. 8). Natomiast uszkodzenie okolicy pęczka Hooaka w pobliżu konaru górnego mózdzku objawia się sakadami hipermetrycznymi po stronie przeciwnej (ryc. 9).⁵⁵ Wystąpienie przeciwstronnych sakad hipermetrycznych tłumaczy się tym, że włókna z jądra wierzchu biegnące do przeciwstronnego okołosrodkowego tworu siatkowatego mostu krzyżują się w linii środkowej okrążając konar górny mózdzku przed wejściem do tej struktury.⁵⁶

Sakady wtrącone

Utrzymywanie gałek ocznych w stałym położeniu możliwe jest dzięki komórkom pauzy, zlokalizowanym w obrębie szwu mostu, między dwoma jądrami nerwów odwodzących. Ich rola polega na zapobieganiu pojawianiu się nieprawidłowych impulsów przez toniczne hamowanie neuronów pobudzających, znajdujących się w okołosrodkowym tworze siatkowatym mostu i śródmózgowiu. Uszkodzenie komórek pauzy



RYCINA 9. Tożstronne sakady hipometryczne i przeciwstronne sakady hipermetryczne będące następstwem uszkodzenia w okolicy pęczka Hooka w konarze mózdzku górnym (superior cerebellar peduncle, SCP) u chorego ze stwardnieniem rozсіяnym. **(A)** MR w opcji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej uwidocznio ognisko w prawym konarze górnym mózdzku. **(B)** Zapis ruchów gałek ocznych ukazuje sakady hipometryczne przy patrzeniu w lewo (małe strzałki) oraz sakady hipermetryczne przy patrzeniu w prawo (duże strzałki). (Na podstawie: Frohman EM, Frohman TC, Fleckenstein J, et al. Ocular contrapulsion in multiple sclerosis: clinical features and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001a; 70: 688-92, za zgodą).

prowadzi do wystąpienia dodatkowych sakad uniemożliwiających fiksację wzroku. Zrywania fal kwadratowych to na przykład naprzemienny ruch o zakresie 1-5° od pozycji pierwotnej, z latencją między sakadami trwającą 150-200 milisekund. Sakady wtrącone o większym zakresie (do 10-40°) i krótszym odstępem między nimi (do 80 milisekund) określane są jako makrooczoopląs sakadyczny. Kiedy sakady wtrącone pojawiają się w linii środkowej naprzemiennie tam i z powrotem, określa się je mianem makrosakadycznych oscylacji. W trzepotaniu gałek ocznych obserwuje się w płaszczyźnie horyzontalnej następujące jedne po drugich sakady, między którymi nie występuje okres latencji. Jeśli ruchy sakadyczne występują zarówno w płaszczyźnie poziomej, jak i pionowej określa się je jako opsoklonie.³⁰ Trzepotanie mikrosakadyczne oznacza występowanie sakad o małej amplitudzie, nastę-

pujących jedne po drugich, a to zjawisko można zaobserwować jedynie podczas oftalmoskopii lub rejestracji ruchów gałek ocznych.⁵⁷

Zaburzenia ruchów wodzenia i upośledzenie odruchu przedsionkowo-ocznego

Płynne ruchy gałek ocznych służą zminimalizowaniu ślizgania się obrazu na siatkówce podczas ruchu przedmiotu przed dołkiem środkowym. Za ich prawidłowe działanie odpowiedzialne są ośrodki korowe i podkorowe, w tym pole V5/MST, czołowe pole oczne, jądro grzbietowo-dolne mostu, kłaczek

mózdzku i grzbietowa część robaka i jądra nerwów okoruchowych. Uszkodzenia tych struktur są częste u chorych ze stwardnieniem rozsianym, objawiają się zaburzeniami wodzenia, czyli ruchami gałek ocznych znacznie wolniejszymi niż prędkość przesuwanego się obiektu.^{58,59} Aby przywrócić prawidłowe śledzenie przesuwanego się przedmiotu, generowane są wyrównawcze sakady powrotne.

W prawidłowych warunkach w celu utrzymania prawidłowej fiksacji wzroku na poruszającym się obiekcie ruchom gałek ocznych towarzyszą ruchy głowy. W tej sytuacji do utrzymania prawidłowej fiksacji konieczne jest zahamowanie odruchu przedsionkowo-ocznego (vestibulo-ocular reflex, VOR). Uszkodzenia kłaczka móżdzku często powodują upośledzenie hamowania VOR. Wynikiem tego jest upośledzenie fiksacji podczas szybkich ruchów gałek ocznych i głowy. Zahamowanie VOR można ocenić poprzez patrzyenie chorego na własny kciuk (przy wyprostowanym ramieniu) podczas ruchu obrotowego krzesła. Jeśli hamowanie VOR jest upośledzone, to odruch ten powoduje przesuwanie się gałek ocznych w stronę przeciwną do ruchu głowy, co z kolei wyzwala wyrównawcze sakady powrotne.

Podsumowanie

W przebiegu stwardnienia rozsianego obserwuje się wiele nieprawidłowości w zakresie ruchów gałek ocznych. Demielinizacja w przebiegu SM może dotyczyć wybiórczo struktur pnia mózgu i móżdzku odpowiedzialnych za koordynację ruchów gałek ocznych, utrzymanie kierunku i skojarzonego spojrzenia. Zaburzenia przewodzenia w obrębie tych dróg mogą prowadzić do wystąpienia porażenia międzjądrowego, porażenia mięśni gałkoruchowych, upośledzenia skojarzonego spojrzenia, patologicznego oczopląsu, nieprawidłowych ruchów sakadycznych, sakad wtrąconych lub upośledzenia wodzenia. Szczegółowe badanie neurooftalmologiczne u chorych ze stwardnieniem rozsianym zgłaszających zaburzenia widzenia często bywa pomocne w ustaleniu rozpoznania i dokładnego zlokalizowania zmiany. Dokładne badanie może stać się z kolei podstawą do wprowadzenia celowanego leczenia objawowego i być pomocne w monitorowaniu postępu choroby.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 3, August 2010, 641-655, Sashank Prasad, MD, Steven L. Galetta, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 111–121.
2. Derwenskus J, Rucker JC, Serra A, et al. Abnormal eye movements predict disability in MS: two-year follow-up. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1039: 521–523.
3. Baloh RW, Yee RD, Honrubia V. Internuclear ophthalmoplegia. I. Saccades and dissociated nystagmus. *Arch Neurol.* 1978; 35: 484–489.
4. Paton L. Ocular palsies. *Br J Ophthalmol.* 1921; 5: 250–269.
5. Sauvinau C. Un nouveau type de paralysie associee des mouvements horizontaux des yeux. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1895; 13: 524–534.

6. Zee DS. Internuclear ophthalmoplegia: pathophysiology and diagnosis. *Baillieres Clin Neurol.* 1992; 1: 455–470.
7. Weidenheim KM, Epshteyn I, Rashbaum WK, et al. Neuroanatomical localization of myelin basic protein in the late first and early second trimester human foetal spinal cord and brainstem. *J Neurocytol.* 1993; 22: 507–516.
8. Kommerell G. Unilateral internuclear ophthalmoplegia. The lack of inhibitory involvement in medial rectus muscle activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 21: 592–599.
9. Cogan DG. Internuclear ophthalmoplegia, typical and atypical. *Arch Ophthalmol.* 1970; 84: 583–589.
10. Mills DA, Frohman TC, Davis SL, et al. Break in binocular fusion during head turning in MS patients with INO. *Neurology.* 2008; 71: 458–460.
11. Baloh RW, Yee RD, Honrubia V. Internuclear ophthalmoplegia. II. Pursuit, optokinetic nystagmus, and vestibulo-ocular reflex. *Arch Neurol.* 1978; 35: 490–493.
12. Abel LA, Schmidt D, Dell'Osso LF, et al. Saccadic system plasticity in humans. *Ann Neurol.* 1978; 4: 313–318.
13. Zee DS, Hain TC, Carl JR. Abduction nystagmus in internuclear ophthalmoplegia. *Ann Neurol.* 1987; 21: 383–388.
14. Pola J, Robinson DA. An explanation of eye movements seen in internuclear ophthalmoplegia. *Arch Neurol.* 1976; 33: 447–452.
15. Feldon SE, Hoyt WF, Stark L. Disordered inhibition in internuclear ophthalmoplegia: analysis of eye movement recordings with computer simulations. *Brain.* 1980; 103: 113–137.
16. Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, et al. Abnormalities of horizontal gaze. Clinical, oculographic and magnetic resonance imaging findings. II. Gaze palsy and internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 200–207.
17. Evinger LC, Fuchs AF, Baker R. Bilateral lesions of the medial longitudinal fasciculus in monkeys: effects on the horizontal and vertical components of voluntary and vestibular induced eye movements. *Exp Brain Res.* 1977; 28: 1–20.
18. Ranalli PJ, Sharpe JA. Vertical vestibulo-ocular reflex, smooth pursuit and eye-head tracking dysfunction in internuclear ophthalmoplegia. *Brain.* 1988; 111 (Pt 6): 1299–1317.
19. Frohman TC, Frohman EM, O'Suilleabhain P, et al. Accuracy of clinical detection of INO in MS: corroboration with quantitative infrared oculography. *Neurology.* 2003; 61: 848–850.
20. Flippe JP, Straathof CS, Van der Steen J, et al. Binocular saccadic eye movements in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997; 148: 53–65.
21. Ventre J, Vighetto A, Bailly G, et al. Saccade metrics in multiple sclerosis: versional velocity disconjugacy as the best clue?. *J Neurol Sci.* 1991; 102: 144–149.
22. Frohman EM, Frohman TC, O'Suilleabhain P, et al. Quantitative oculographic characterisation of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis: the versional dysconjugacy index Z score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 51–55.
23. Frohman EM, O'Suilleabhain P, Dewey RB, et al. A new measure of dysconjugacy in INO: the first-pass amplitude. *J Neurol Sci.* 2003; 210: 65–71.
24. Serra A, Liao K, Matta M, et al. Diagnosing disconjugate eye movements: phaseplane analysis of horizontal saccades. *Neurology.* 2008; 71: 1167–1175.
25. Davis SL, Frohman TC, Crandall CG, et al. Modeling Uthoff's phenomenon in MS patients with internuclear ophthalmoparesis. *Neurology.* 2008; 70: 1098–1106.
26. Frohman EM, Zhang H, Kramer PD, et al. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology.* 2001; 57: 762–768.
27. Fox RJ, McColl RW, Lee JC, et al. A preliminary validation study of diffusion tensor imaging as a measure of functional brain injury. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1179–1184.
28. Bronstein AM, Morris J, Du Boulay G, et al. Abnormalities of horizontal gaze. Clinical, oculographic and magnetic resonance imaging findings. I. Abducens palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 194–199.
29. Moster ML, Savino PJ, Sergott RC, et al. Isolated sixth-nerve palsies in younger adults. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 1328–1330.
30. de Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, et al. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2006; 243: 91–95.
31. Frohman TC, Galetta S, Fox R, et al. Pearls & Oy-sters: the medial longitudinal fasciculus in ocular motor physiology. *Neurology.* 2008; 70: e57–e67.
32. Ksiązek SM, Repka MX, Maguire A, et al. Divisional oculomotor nerve paresis caused by intrinsic brainstem disease. *Ann Neurol.* 1989; 26: 714–718.
33. Martin TJ, Corbett JJ, Babikian PV, et al. Bilateral ptosis due to mesencephalic lesions with relative preservation of ocular motility. *J Neuroophthalmol.* 1996; 16: 258–263.
34. Horn AK, Buttner-Ennever JA. Brainstem circuits controlling lid-eye coordination in monkey. *Prog Brain Res.* 2008; 171: 87–95.
35. Jankovic J, Patel SC. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology.* 1983; 33: 1237–1240.

36. Jacome DE. Blepharoclonus in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104: 380–384.
37. Keane JR. Gaze-evoked blepharoclonus. *Ann Neurol.* 1978; 3: 243–245.
38. Vanooteghem P, Dehaene I, Van Zandycke M, et al. Combined trochlear nerve palsy and internuclear ophthalmoplegia. *Arch Neurol.* 1992; 49: 108–109.
39. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, et al. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003; 250: 569–575.
40. Bhidayasiri R, Plant GT, Leigh RJ. A hypothetical scheme for the brainstem control of vertical gaze. *Neurology.* 2000; 54: 1985–1993.
41. Keane JR. Periodic alternating nystagmus with downward beating nystagmus. A clinicoanatomical case study of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1974; 30: 399–402.
42. Matsumoto S, Ohyagi Y, Inoue I, et al. Periodic alternating nystagmus in a patient with MS. *Neurology.* 2001; 56: 276–277.
43. Halmagyi GM, Aw ST, Dehaene I, et al. Jerk-waveform see-saw nystagmus due to unilateral meso-diencephalic lesion. *Brain.* 1994; 117 (Pt 4): 789–803.
44. Sandramouli S, Benamer HT, Mantle M, et al. See-saw nystagmus as the presenting sign in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25: 56–57.
45. Lopez LI, Gresty MA, Bronstein AM, et al. Acquired pendular nystagmus: oculomotor and MRI findings. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995; 520 (Pt 2): 285–287.
46. Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Das VE, et al. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. *Brain.* 1995; 118 (Pt 2): 369–378.
47. Guillain G. The syndrome of synchronous and rhythmic palato-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatic myoclonus. *Proc R Soc Med.* 1938; 31: 1031–1038.
48. Revol A, Vighetto A, Confavreux C, et al. [Oculo-palatal myoclonus and multiple sclerosis], *Rev Neurol (Paris).* 1990; 146: 518–521 [in French].
49. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 262–267.
50. Rucker JC. Current treatment of nystagmus. *Curr Treat Options Neurol.* 2005; 7: 69–77.
51. Shery T, Proudlock FA, Sarvanathan N, et al. The effects of gabapentin and memantine in acquired and congenital nystagmus: a retrospective study. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90: 839–843.
52. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, et al. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2: CD001330.
53. Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, et al. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology.* 2004; 62: 1228–1229.
54. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology.* 2003; 61 (2): 165–170.
55. Frohman EM, Frohman TC, Fleckenstein J, et al. Ocular contrapulsion in multiple sclerosis: clinical features and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 688–692.
56. Solomon D, Galetta SL, Liu GT. Possible mechanisms for horizontal gaze deviation and lateropulsion in the lateral medullary syndrome. *J Neuroophthalmol.* 1995; 15: 26–30.
57. Ashe J, Hain TC, Zee DS, et al. Microsaccadic flutter. *Brain.* 1991; 114 (Pt 1B): 461–472.
58. Mastaglia FL, Black JL, Collins DW. Quantitative studies of saccadic and pursuit eye movements in multiple sclerosis. *Brain.* 1979; 102: 817–834.
59. Sharpe JA, Goldberg HJ, Lo AW, et al. Visual-vestibular interaction in multiple sclerosis. *Neurology.* 1981; 31: 427–433.